UDC 615.415.1-011

211. 島本次雄：乳剤に関する研究(第2報^{*1}) O/W型乳剤の安定性試験Tsugio Shimamoto: Studies on the Emulsion. II. Stability
Test of the O/W Emulsion.(Technical Center, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*2})

Emulsion is broken in two passages, by drainage and coalescence. In order to estimate the coalescence of emulsion, the constant amount of oil-in-water sample emulsion on a flat glass plate was dried by maintaining at relative humidity of 11%, and the coalescence of oil particles was accelerated. The increase in size of oil particles with time was measured by the turbidimetric method.

As shown in Figs. 1, 2, and 3, where extinction was plotted in logarithmic scale against drying time, it was observed that the most plots were linear and consisted of two fairly well-defined regions, one in which the change of extinction was very little with time, and the other in which the decrease of extinction was much more rapid. There was a marked correspondence between the sustaining time to coalescence determined by this method and the shelf stability found at room temperature for long period, except for a viscous sample.

(Received January 12, 1962)

乳剤破壊の過程は排液と融合に大別される。排液は互いに他の液を排除して集まろうとする現象で、これには分散粒子の径・外相の粘度・内相と外相の密度差などが主な因子として関与し、Isemura¹⁾の静置法、Merril²⁾の遠心分離法などは主としてこの排液を試験するものである。一方融合は粒子が凝集しついで合一して大きな粒子に成長する現象で、これには界面におけるエネルギーバリアーすなわち電気効果と水和効果が主な因子として関与し、King³⁾やSaski⁴⁾の顕微鏡による粒度変化測定法、Cockbain,⁵⁾ Osipow,⁶⁾ Gillespie⁷⁾等による elementary drop 法は主としてこの融合を試験するものである。排液を試験する静置法・遠心分離法は比較的簡単に操作上特に問題はないが、融合を試験する検鏡法は長期間の保存と複雑な測定が欠点で非能率的であり、elementary drop 法は粒子径が 0.5~1.3 mm 程度の大粒子について試験するもので普遍性に欠ける。ここにおいて乳剤の安定性を総合的に判定する一助とするため融合現象を推知することができる簡便な試験法の必要性を認めるにいたった。

不安定な乳剤では排液と融合が並行的に進行して複雑な様相を呈するが、比較的安定な乳剤では排液が先行しついで融合が起こる。排液を強制的に促進させて粒子間の接触を強めれば融合が速かに進行するが、排液を促進させる方法としては遠心分離・汙別などの操作が考えられる。本報では O/W 型乳剤を一定条件で乾燥することによって外相水分を飛散させる方法を検討した。

実験方法

試料と採取法 試料乳剤はすべて O/W 型で Table I に組成の概略を示す。試料乳剤をよく振盪して均質にしたのちスポイドで試料 1 滴 (25.0±2.0 mg) を清浄な小ガラス板上に滴下して秤取。小ガラス板として顕微鏡用カバーガラスを使用。

試料の乾燥 内径約 9 cm, 高さ約 12 cm の小型デシケーターを多数用意し中に LiCl 飽和水溶液を入れ 25° に保存してデシケーター内の関係湿度を 11% に保たせる。各デシケーターに先の秤取試料を入れ密閉して

^{*1} 第1報：本誌 82, 1237(1962).^{*2} Juso-nishino-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

- 1) T. Isemura, R. Tachibana: *Memories Inst. Sci. Ind. Res. Osaka Univ.* 6, 54(1948).
- 2) R. C. Merrill: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.* 15, 743(1943).
- 3) A. King, L. N. Mukherjee: *J. Soc. Chem. Ind. (London)* 58, 243(1939).
- 4) W. Saski, M. H. Malone: *J. Pharm. and Pharmacol.* 12, 523(1960).
- 5) E. G. Cockbain, T. S. McRoberts: *J. Colloid Sci.* 8, 440(1953).
- 6) L. Osipow, S. Birsan, F. D. Snell: *J. Am. Oil Chem. Soc.* 34, 34(1957).
- 7) T. Gillespie, E. K. Rideal: *Trans. Faraday Soc.* 52, 173(1956).

Table I. Sample Emulsions

Sample No.	Oil of internal phase	Oil phase volume (%)
1	Safflower oil	45
2	"	50
3	Cottonseed oil	15
4	Corn oil	40
5	"	50
6	"	67
7	Sesame oil	20
8	Vitamin A palmitate (oil)	30
9	Vitamin A palmitate (oil) + Corn oil	20

一定時間乾燥.

粒度変化の測定 乾燥処理のため油滴粒子が合一して粒度が増大すれば粒子の投影面積が減少. そこで乾燥試料の全量を適量の水で希釈し, ゆるく揺動して均質な測定液とし, この液について日立分光光度計 Type EPU-2A を用い波長 430 m μ , スリット 0.10 mm, 液層の厚さ 1 cm で extinction を測定.

試料の保存試験 全容 34 cc のガラスびんに試料乳剤 25 cc を充填し密栓したのち室温・暗所に静置して外観変化を観察. 外観変化としては特に融合現象を重視し, 粗大油滴の生成・油相の分離に着目して調査.

実験結果

乾燥速度 試料 No. 1, 6, 9 について乾燥速度を測定. その結果を Table II に示す. 試料間にほとんど差がみられず, 油分含量つまり水分含量には無関係で 30 min の乾燥で含有水分の約 90% が, 1 hr の乾燥で約 95% が飛散した.

Table II. Change in Loss of Water with Time, at Relative Humidity 11%, 25°

Time (min.)	Loss of water based on water contents (%)		
	Sample No. 1	6	9
30	90.0	82.1	88.5
60	96.0	92.9	95.3
120	98.7	97.9	98.6
180	100.2	100.0	99.8

乾燥による extinction の変化 乾燥に伴う extinction の変化を試料 No. 1 について測定した結果を Table III に, また再現性をみるため試料 No. 1, 6 について日を変えて 3 回測定した結果を Table IV に示す. 乾燥開始後 2 hr 目までは extinction の値はほとんど変化しないか, または僅かに上昇の傾向を示す程度で顕著な変化を認めない. つまり油滴粒子は分散状態を保持しており合一を起こしていないと考えられるが, 3 hr 目からは extinction の値は急速に低下し, したがって粒子の合一が速かに進行することを認めた. また日を変えて測定した結果はよく一致し再現性が高いことを確認.

Table III. Change of Extinction with Time, at Relative Humidity 11%, 25°, for Sample No. 1

Time (min.)	Sample taken (mg.)	Oil contents (mg.)	Extinction		
			Measured ^{a)}	$E_{1\text{cm}}^{1\% \text{ b)}$	Average $E_{1\text{cm}}^{1\% \text{ b)}$
0	26.8	12.0	0.436	72.4	73.3
	24.1	10.8	0.402	74.2	
60	25.8	11.6	0.441	75.9	75.8
	26.0	11.7	0.442	75.7	
120	24.8	11.2	0.442	79.1	79.0
	24.8	11.2	0.440	78.8	
180	25.6	11.5	0.368	63.8	57.3
	26.0	11.7	0.298	50.8	
240	25.7	11.6	0.187	32.3	38.4
	26.6	12.0	0.267	44.6	
300	26.5	11.9	0.042	7.0	8.0
	26.2	11.8	0.053	9.0	

a) Diluted the sample to 200 cc. with water and measured at 430 m μ .

b) Represented as particle concentration 1%.

Table IV. Reproducibility of Drying Test for Sample No. 1 and 6

Time (min.)	Extinction ($E_{1\text{cm}}^{1\% a)}$)					
	Sample No. 1			No. 6		
	Trial 1st	2nd	3rd	1st	2nd	3rd
0	81.0	77.1	73.3	50.6	48.9	49.1
60	76.0	74.5	75.7	50.9	48.3	49.9
120	80.8	81.0	79.0	50.0	48.7	50.4
180	54.0	61.4	57.3	41.2	37.8	41.8
240	17.3	9.2	38.4	32.2	32.9	35.3
300	7.2	7.1	7.0	23.0	29.5	32.8

a) Represented as particle concentration 1%.

乾燥による extinction の変化を全試料乳剤について測定した成績を Table V に、また横軸に乾燥時間を縦軸に $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ の対数をとって各成績をプロットしたものを Fig. 1~3 に示す。各グラフとも折点を有する直線で示され、第 1 の部分は横軸に平行で乾燥開始後ある時間持続する。次にこれを過ぎると第 2 の部分となり $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ の対数は時間とともに速やかに減少する。第 1 の部分の緩和時間は試料乳剤についてそれぞれ一定の値を示し短いもので 20 min, 長いもので 9 hr 以上となるが試料の油分含量には無関係であった。第 2 の部分の直線は Eq (1) で表わされ速度定数 k は各試料乳剤について一定の値と考えられる。

$$\ln E = -kt + \text{const.} \quad (1)$$

E : Extinction, 1%, 1 cm.

t : Drying time, min.

k : Rate constant

Table V. Change of Extinction with Time, at Relative Humidity 11%, 25°, for All Samples

Time (min.)	Extinction ($E_{1\text{cm}}^{1\% a}$)								
	Sample No. 1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	77.1	87.8	40.2	61.2	20.2	49.5	60.6	149.7	90.4
20									89.1
30		89.8		61.8	22.0		64.3		
40									76.9
60	75.4	84.4	38.9	62.0	22.4	49.7	66.0	145.0	65.2
90		62.2		52.9	15.1		45.3		35.1
120	80.3	55.1	38.6	50.9	11.8	49.7	38.0	142.2	27.5
150		37.6		40.5	4.6		20.0		
180	57.6		42.0	29.4		40.3		132.9	
240	21.6		40.7			33.5			
300	7.1		42.1			28.4		100.7	
420			40.6					87.6	
540			40.0					63.7	

a) Represented as particle concentration 1%.

Fig. 1.
Change of Extinction with Drying Time for
Sample No. 1, 2 and 3

—○— Sample No. 1
—●— Sample No. 2
—○— Sample No. 3

Fig. 2.
Change of Extinction with Drying Time
for Sample No. 4, 5 and 6

—○— Sample No. 4
—●— Sample No. 5
—◐— Sample No. 6

Fig. 3.
Change of Extinction with Drying Time
for Sample No. 7, 8 and 9

—○— Sample No. 7
—●— Sample No. 8
—◐— Sample No. 9

緩和時間と室温保存による安定性の関係 以上の乾燥試験から求めた緩和時間と室温暗所に長期間保存したときの外観変化とを Table VI に示す。緩和時間が 20 min を示した試料 No. 9 は室温 3 カ月の保存で、また緩和時間が 60 min を示した試料 No. 4, 5 および 7 は室温 12~18 カ月の保存で粗大油滴を分離したのに対し、緩和時間が 120 min 以上を示した試料 No. 1, 3 および 6 では室温 24 カ月の保存でもなお顕著な外観変化が見られず安定であることを認めた。なお試料 No. 2 は試料中最も粘度が高くて流動性に乏しく、チキソトロピー的性質を有し静置によって弱いゲルを形成するため緩和時間が比較的短いにもかかわらず保存試験では安定な様相を呈している。しかし顕微鏡で観察すると 0.5 mm 程度の粗大粒子が多数認められるので融合現象はかなり進行しているものと考えられる。

Table VI. Sustaining Time to Coalescence by Drying Test and Shelf Stability at Room Temperature

Sample No.	Sustaining time to coalescence (min.)	Shelf stability time (month)							
		0	3	6	12	18	24	30	36
1	160	—	—	—	—	—	—	±	+
2	50	—	—	—	—	—	—	—	—
3	>540	—	—	—	—	—	—	—	—
4	60	—	—	—	±	+	卅	—	—
5	60	—	—	—	±	+	卅	—	—
6	120	—	—	—	—	—	—	—	—
7	60	—	—	—	—	±	+	—	—
8	120	—	—	—	—	—	—	—	—
9	20	—	±	卅	卅	—	—	—	—

— : No separated, ± : Very slightly oil drops separated, + : Slightly oil drops separated, 卅 : Sparingly oil separated, 卅 : Oil separated.

考 察

試験方法 本報で述べた乾燥法は O/W 型乳剤を一定条件で乾燥して外相水分を飛散させるものであるから、試料採取量や乾燥条件が変われば乾燥速度が変化したがって緩和時間も変動する。また同一量の試料でも平たいガラス板上に採取したものと小型はかりびんに採取したものでは水蒸気の拡散状態が異なるため乾燥速度、

ひいては緩和時間が違ってくる。乾燥に伴う粒度変化をみるには適当な器械で直接粒子径を測定するのが理想的であるがここでは簡便な光学的方法を利用した。光の透過による強さの減少の割合は照射されている粒子の投影面積に比例すると仮定されるから Eq (2) が成立する。⁸⁾

$$-\log T = E = KWl/D \quad (2)$$

T : Fractional transmission

E : Extinction

W : Particles concentration

l : Thickness

D : Diameter of the particles

K : Optical constant, includes the density of the particles

しかし Rose⁹⁾ によると Eq (2) の係数 K は使用する光線の波長・測定装置・試料の屈折率および粒子径の函数であって簡単に決められないという。しかし本報では波長・測定装置・屈折率が試料ごとに一定であること、また粒子径と K との関係が 5μ 以上においてはあまり顕著な変動を示さないことを考慮すると粒子径の相対的变化を測定するには十分適用し得ると考えられる。

乾燥に伴う油滴粒子の挙動 外相水分の損失により油滴粒子は互いに強く接触し合一しやすい状態になる。乳化剤を吸着した界面膜のエネルギーバリアーが小さい乳剤では比較的速かに合一してゆくが、大きい乳剤では粒子が球体から多面体に変形してもなお界面は破れず 1 個としての特性をかなりの時間保持しているものと考えられる。この乾燥法は主として水和因子に基因する界面膜の強度を試験するものであって電気因子の効果を評価しにくい。しかし医薬品として取り扱われる乳剤の多くは乳化剤として非イオン性界面活性剤を使用すること、Cockbain⁶⁾ によると粒子の電氣的排斥力は乳剤安定化の因子としてそれほど重要なものでないことなどを考慮すると實際上あまり問題にならないであろう。

試験結果の解析 乾燥開始から合一を認めるまでの緩和時間のほか Eq (1) の速度恒数 k , E の値が $1/2$ に減少するまでの半減期を安定性の指数として取り上げることができる。 k や半減期で比較するためにはより厳密な実験と多数のくり返しが必要であるに対し緩和時間は比較的容易に求めることができる。一方安定な乳剤とは合一現象を認めるまでの時間が長いものであって少量であれ合一油滴が見られるときには美しい乳剤とはいえない。これらの点を考えると k や半減期で安定性を比較することは当を得ていないので本報では合一を認めるまでの緩和時間で安定性の指数とした。

乳剤の安定性には多くの因子が複雑に組み合っているので簡単な試験で的確に推知することは甚だ困難である。本報の乾燥試験法は主として界面膜の水和因子について試験するものであるが粘度が高く流動性に乏しい試料を除けば室温保存による融合現象とよく一致した成績を示した。これは界面膜の強度が乳剤の安定性を支配する重要な因子であることを示唆するものである。

本研究に当り終始御指導を贈った製薬技術部 村上部長、食品技術部 藤田部長、石井課長に謹んで感謝の意を表します。また有益な御助言と御批判を戴いた研究所 美間室長、藤原副室長と発表を許可された技術本部 服部本部長に深謝します。

武田薬品工業株式会社技術本部

8) H. E. Schwyer: Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. 14, 622(1942).

9) H. E. Rose: J. Appl. Chem. 2, 80(1952).